

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2000-509730
(P2000-509730A)

(43) 公表日 平成12年8月2日(2000.8.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 401/14		C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/498		A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	
25/28		25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
		審査請求 有	予備審査請求 有 (全 38 頁)

(21) 出願番号 特願平10-537327
(86) (22) 出願日 平成10年2月24日(1998.2.24)
(85) 翻訳文提出日 平成11年8月24日(1999.8.24)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 8 / 0 1 2 7 5
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 3 8 1 8 6
(87) 国際公開日 平成10年9月3日(1998.9.3)
(31) 優先権主張番号 P C T / E P 9 7 / 0 0 9 9 5
(32) 優先日 平成9年2月27日(1997.2.27)
(33) 優先権主張国 世界知的所有権機関 (WO)
(31) 優先権主張番号 9 7 1 5 7 8 3 . 8
(32) 優先日 平成9年7月25日(1997.7.25)
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 ファイザー・インク
アメリカ合衆国ニューヨーク州10017, ニ
ューヨーク, イースト・フォーティセカン
ド・ストリート 235
(72) 発明者 ストビー, アラン
イギリス国 ケント シーティー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ
サーチ
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

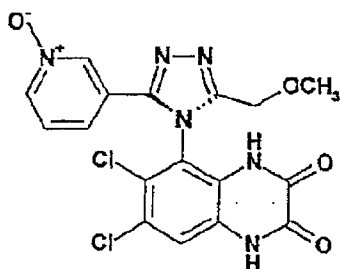
(54) 【発明の名称】 キノキサリンジオン類

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の実質的に純粋な化合物、若しくは
薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物と、それら
化合物を含む組成物の使用、それらの合成方法及びそれ
ら化合物の合成に使用される中間体を提供する。

【特許請求の範囲】

1. 式(I)：



(I)

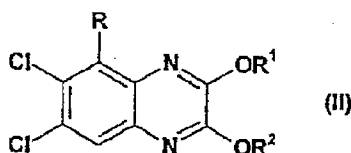
で表される、実質的に純粋な化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

2. 少なくとも90%w/w純度の請求項1に記載の化合物。
3. 少なくとも95%w/w純度の請求項2に記載の化合物。
4. 少なくとも98%w/w純度の請求項3に記載の化合物。
5. 薬学的に許容される塩がナトリウム塩である、請求項1ないし4のいずれかに記載の化合物。
6. 請求項1ないし5のいずれかに記載の、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される希釈剤若しくは担体からなる、薬剤組成物。
7. 薬剤としての使用を目的とする、請求項1ないし5のいずれか及び6にそれぞれ記載の、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、若しくは組成物。
8. NMDA受容体において拮抗作用を引き起こすことにより病気を治療するための薬剤の製造を目的とする、請求項1ないし5のいずれか及び6にそれぞれ記載の、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、若しくは組成物の使用。
9. 病気が急性神経変性疾患若しくは慢性神経疾患である、請求項8に記載の使用。

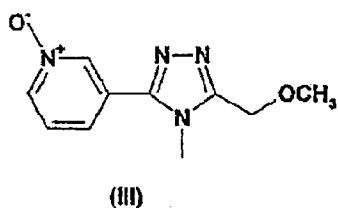
10. 請求項1ないし5のいずれか及び6にそれぞれ記載の、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、若しくはその組成物の有効量で哺乳動物を処置することを含む、NMDA受容体において拮抗作用を引き起こすことにより病気を治療するための哺乳動物の治療方法。

11. 病気が急性神経変性疾患若しくは慢性神経疾患である、請求項10に記載の方法。

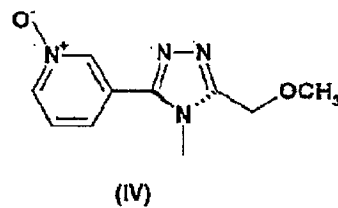
12. 式(II)：



(式中、Rは式(III)若しくは(IV)：



又は



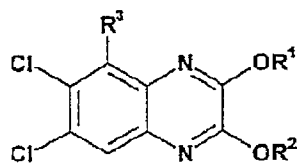
で表される基であり、R¹及びR²は、単独または一緒になって、酸性若しくは塩基性条件下で加水分解的に切断されて対応するキノキサリンジオンを提供する基若しくは複数の基を表す)

で表される化合物。

13. R¹及びR²が、それぞれ独立にC₁-C₄アルキル(好ましくはメチル若しくはエチル)及び、場合によりC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、ハロ、ニトロ、及びトリフルオロメチルからそれぞれ独立に選ばれた1ないし3個の置換基で環置換されていてもよいベンジルから選択されるか、或いは、一緒になってC₁-C₆アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)若しくはCH(3,4-ジメトキシフェニル)を表すような、請求

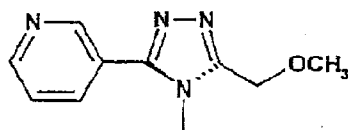
項12に記載の式(II)の化合物。

14. 式(VIII)：



(VIII)

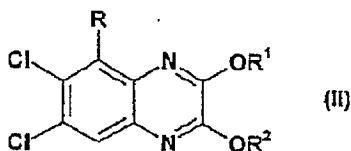
(式中、R³ は式 (X) :



(X)

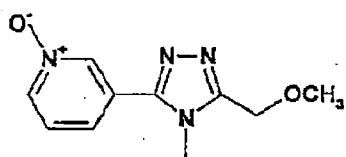
の基であり、R¹ 及び R² は請求項 12 または 13 で定義されたとおりである)
で表される化合物。

15. 式 (II) :



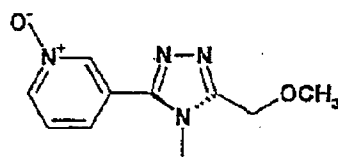
(II)

(式中、R は式 (III) 若しくは (IV) ;



(III)

又は



(IV)

で表される基であり、R¹ 及び R² は、単独若しくは一緒になって、酸性若し

くは塩基性条件下で加水分解的に切断されて対応するキノキサリンジオンを提供する基若しくは複数の基を表す)

で表される化合物の酸性若しくは塩基性条件下の加水分解工程を含み、上記工程に続いて

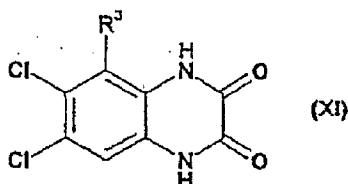
(i) R が式 (III) の基である式 (II) の化合物が使用される場合は、式

(I) のアトロプ異性体の分離を行い；及び／または

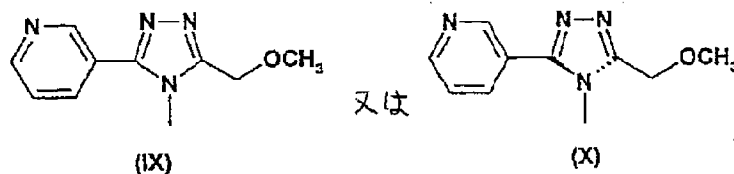
(i i)、場合により、式(I)の化合物を薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物に変換する；

工程を含む、請求項1に記載の式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の製造方法。

16. 式(XI)：



(式中、R³は式(IX)若しくは(X)：



で表される基である)

で表される化合物のN-酸化とそれに続く、シリカのない条件での反応後処理を含み、上記工程に続いて

(i) Rが式(IX)の基である式(XI)の化合物が使用される場合は、式(I)のアトロプ異性体の分離を行い；及び／または

(i i)、場合により、式(I)の化合物を薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物に変換する；

工程を含む請求項1に記載の式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の製造方法。

17. N-酸化が反応不活性溶媒中でOXONE(商標)を用いて行われる請求項16記載の方法。

18. 反応不活性溶媒が水である請求項17記載の方法。

19. 式(I)の化合物のシリカ複合体の酸性処理工程を行い、場合により

上記工程に続いて式（I）の化合物を薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物へ変換する工程を行う、請求項1に記載の式（I）の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

キノキサリンジオン類

本発明はN-メチル-D-アスパラギン酸受容体の選択的拮抗物質である2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は5-トリアゾリル-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体及びそれら誘導体の合成、それらを含む組成物、及びその使用に関する。

L-グルタミン酸は興奮性アミノ酸神経伝達物質であり、その脳における生理学的役割は4つの受容体との相互作用を含んでいる。そのうち3つは選択的拮抗物質の名を採ってNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸)、AMPA (2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸) 及びカイネートと名付けられている。4つ目の受容体は代謝共役型受容体と呼ばれている。グルタミン酸との結合部位に加え、NMDA受容体は解離性麻酔薬（例えばケタミン）、ポリアミン（例えばスペルミン）、グリシン及びある種の金属イオン（例えば Mg^{2+} 、 Zn^{2+} ）との親和性の高い結合部位を有する。NMDA受容体は、活性化が起こるためには必ずグリシンと結合する必要があるので、グリシン拮抗物質は機能的なNMDA拮抗物質として作用する。

大脳梗塞の部位では、例えば無酸素症により異常に高濃度のグルタミン酸の放出が引き起こされる。その結果、NMDA受容体の過剰刺激がニューロンの変性と死を引き起こす。このように、試験管内及び生体内でグルタミン酸の神経毒効果を阻害することが示されてきたNMDA受容体拮抗物質は、NMDA受容体の活性化が重要と考えられる病理学的状態の治療及び／または予防に有効である可能性がある。そのような状態の例には、卒中、一過性脳虚血発作、術前術後の(p eri-operative)虚血、（心停止に続いて起こる）グローバル虚血、及び脳若しくは脊髄への外傷性の頭の傷のような出来事によって引き起こされる、急性神経変性疾患が含まれる。加えて、NMDA拮抗物質は、老人性痴呆、パーキンソン病、アルツハイマー病のようなある種の慢性神経疾患の治療に使用されることも可能である。それらはまた、網膜及び癌の変性のような、末梢神経機能に障害のあ

状態に有益であるかもしれない。

さらに、NMDA拮抗物質は抗痙攣性及び不安を緩解する活性を有することがわかっているので、それゆえ、てんかん及び不安の治療に使用されることも可能である。NMDA拮抗物質はまた、身体的に依存している動物のアルコール禁断効果を弱める (K. A. Grant et al., J. Pharm. Exp. Ther., 260, 1017 (1992)) ことも可能なので、NMDA拮抗物質はアルコール耽溺及び痛みの治療に使用されることも可能である。NMDA拮抗物質はまた、聴覚疾患 (例えば耳鳴り)、偏頭痛、及び精神障害の治療に有効かもしれない。

EP-A-0572852にはピロール-1-イル置換2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体が神経変性病及び中枢神経系の神経毒障害の治療に有効であると記載されている。

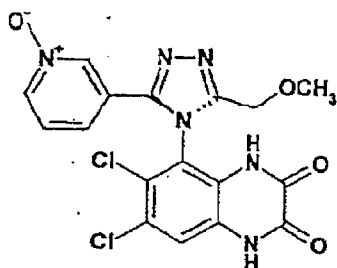
EP-A-0556393には、とりわけ、イミダゾリル-若しくはトリアゾリル置換2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体がグルタミン酸受容体拮抗活性、特にNMDA-グリシン受容体及びAMPA受容体への拮抗活性を有すると開示されている。しかしそこにおいては、5-トリアゾリル置換化合物についての具体的な記載はない。

国際特許出願公開番号WO97/32873は、5-ヘテロアリール-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン誘導体がNMDA受容体拮抗物質活性を有すると開示している。その出願の実施例114は、その申し立てによると、(一)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾル-4-イル]-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオンの合成を記載している。しかし、実施例114の生成物をさらに分析すると、申し立てられている表題の化合物は化学量論的な量のシリカに結合していることがわかる (本明細書の参考例1参照)。このシリカ複合体は、申し立てられている見出しの化合物とは異なった特性を持ち、分析の面からも明らかに別のものであることがわかった。その出願の実施例114は、従って、申し立ての表題の化合物とは別の化合物の合成を開示しているが、当業者がシリカ複合体が得られたことに気づき、常識に従って、その化合物から申し立て

の表題の化合物を簡単に合成することもあり得る。

本化合物はNMDA（グリシン部位）受容体の強力な拮抗物質である。さらにそれらは、たとえあったとしてもほとんど親和性を持たないAMPA受容体に対する場合に比べて、NMDA（グリシン部位）受容体に対して選択性の高い拮抗物質である。

本発明は式（I）：



(I)

で示される、新規で実質的に純粋な化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を提供する。

“実質的に純粋な”という表現は、化合物が好ましくは少なくとも90%w/w純度であり、より好ましくは少なくとも95%w/w純度であり、もっとも好ましくは少なくとも98%w/w純度であることを意味する。薬剤として実用する目的のためには、化合物は通常少なくとも99%w/w純度で製造されるであろう。

式（I）の化合物の薬学的に許容される塩は、それらの酸付加塩及び塩基性塩を含む。

適切な酸付加塩は毒性のない塩を形成する酸から形成され、例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。

適切な塩基性塩は毒性のない塩を形成する塩基から形成され、例として、カ

ルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びトリエタノールアミンの塩が挙げられる。

適切な塩に関する総説は、Berge et. al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1997) を参照されたい。

適切な溶媒和物は水和物を含む。

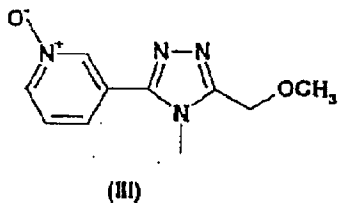
式 (I) の化合物は、アトロプ異性体として知られる単一の立体異性体である。アトロプ異性体は、単結合のまわりの回転が妨げられているか、もしくは著しく遅いためにのみ分離する事ができる異性体である (“Advanced Organic Chemistry” 第3版、Jerry March, John Wiley and Sons (1985) 参照)。それらは通常の方法で、対応する光学的に純粋な中間体から、若しくは逆の異性体を含むラセミ体混合物の分割により合成する事ができる。これは適切なキラル担体を使用する、対応するラセミ体の H. P. L. C.、若しくは、対応するラセミ体と適切な光学活性な酸もしくは塩基との反応によって形成される、ジアステレオ異性体の塩の分別再結晶により達成される。

式 (I) の化合物は以下の方法で合成されることが可能である。

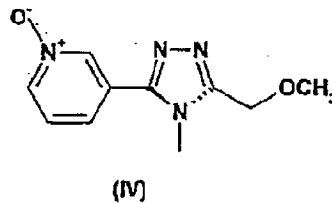
1) 式 (I) の化合物は式 (II) :



で表される化合物の酸性又は塩基性条件下の加水分解で合成されることが可能であり、ここにおいて R は式 (III) 若しくは (IV) ;



又は



で表される基であり、R¹ 及び R² は、単独または一緒になって、酸性若しくは塩基性条件下で加水分解的に切断されて式 (I) のキノキサリンジオンを提供

するような基若しくは複数の基を表す。そのような基若しくは複数の基は普通であり、適切な例は当業者に周知の物であろう。Rが式(I I I)の基であるとき、反応に続いて、常法を用いて式(I)のアトロブ異性体の分離を行う。

好ましくは R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に C_1-C_4 アルキル(好ましくはメチル若しくはエチル)及び場合により C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ、ニトロ、及びトリフルオロメチルからそれぞれ独立に選ばれた1ないし3個の置換基で環置換されていてもよいベンジルから選択されるか、或いは、一緒になって C_1-C_6 アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)若しくはCH(3,4-ジメトキシフェニル)を表す。

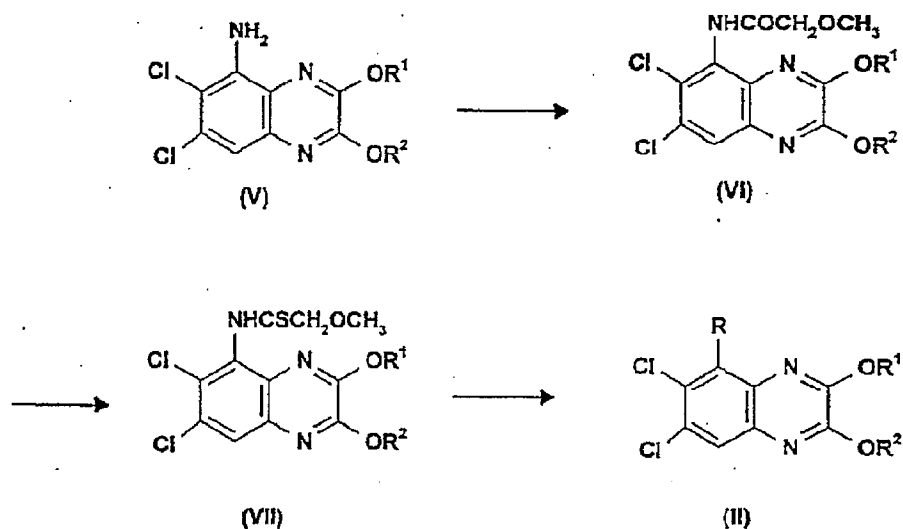
好ましくは、この反応は式(I I)の化合物の酸性条件下の加水分解で行われる。

典型的な方法においては、式(I I)の化合物は適切な酸、例えば塩酸のような無機酸、の水溶液で処理され、このとき場合により、例えばジオキサンのような適切な有機共溶媒が存在下してもよい。この反応は、通常は溶媒(若しくは複数の溶媒)の環流温度まで混合物を加熱して行う。

式(I I)の中間体は常法に従って合成され、例えば

a) スキーム I :

スキーム I



に示される経路であり、ここにおいてR、 R^1 、及び R^2 は式(I I)の化

合物のためにすでに定義されたものと同様である。

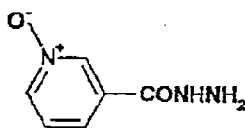
典型的な方法では、式 (V) の 5-アミノキノキサリンは式：



で表される化合物、(ここにおいて、 X^1 は適切な脱離基、例えばクロロ若しくはブromoである) と、適切な溶媒、例えばトルエン若しくはジクロロメタン、中で、場合により適切な酸受容体、例えばピリジン、存在下で反応させ、式 (VI) のアミドを提供する。

式 (VI) のアミドは、適切な溶媒、例えばトルエン若しくはテトラヒドロフラン、中で、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア- (2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (Lawesson 試薬) と処理することで式 (VII) のチオアミドに変換することが可能である。

式 (VII) のチオアミドは、酸化水銀 (II)、場合により、乾燥剤、例えば 4 Å モレキュラーシーブ、及び適切な溶媒、例えば n-ブタノール、存在下、式：

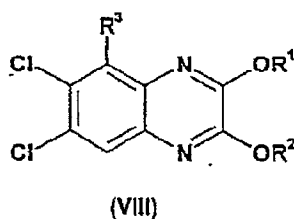


で表される化合物と処理することにより式 (II) の化合物に変換できる。

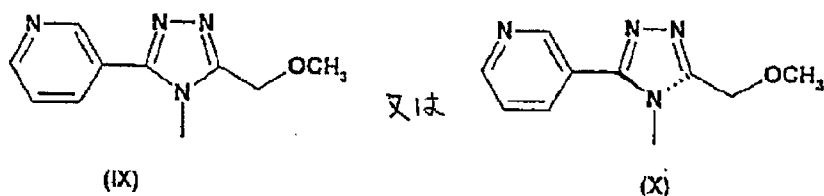
R が式 (III) の基である式 (II) の化合物は、通常の技術、例えばキラル H. P. L. C.、を用いて分割し、R が式 (IV) の基である式

(II) の化合物を提供することも可能である；あるいは

b) スキーム I に示されたのと同様の方法を用いて、式 (VIII)：



(式中、 R^3 は式 (IX) 若しくは (X) :

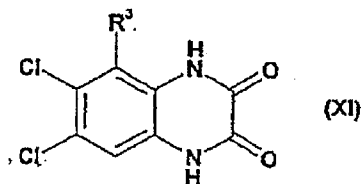


の基である) で表される対応するピリジン化合物を提供し、そのN-酸化を行うことにより、 R^1 及び R^2 は式 (I I) の化合物において定義されているものと同様になる。

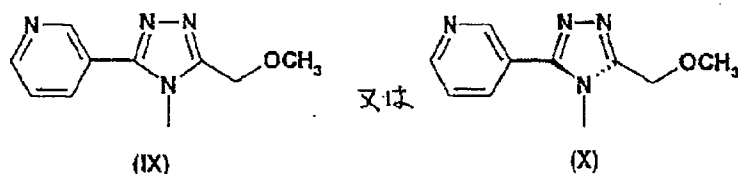
N-酸化は3-クロロペルオキシ安息香酸を用いて、適切な溶媒、例えば水性メタノール若しくはアセトン、中で行うことも可能である。他の適切なN-酸化条件には、酢酸中での過酸化水素、アセトン中でのジメチルジオキシラン、酢酸/メタノール中でのモノペルフタル酸、適切な溶媒、例えば水、アセトン、もしくはジクロロメタン中でのOXONE (商標、ペルオキシモノ硫酸カリウム)、及び酢酸中での過ホウ酸ナトリウムの使用が含まれる。

この場合も、上記方法 (a) で記載されているように、Rが式 (I I I) の基である式 (I I) の化合物は、分割されてRが式 (I V) の基である式 (I I) の化合物を提供する。

2) 式 (I) の化合物はまた式 (X I) :



で表される化合物のN-酸化で合成されることが可能であるが、ここにおいて R^3 は式 (I X) 若しくは (X) :



で表される基である。

N-酸化は適切な酸化剤、例えば3-クロロペルオキシ安息香酸、及び適切な溶媒、例えばメタノール若しくはアセトン、を用いて行われることが可能である。他の適切なN-酸化条件には、酢酸中で過酸化水素、アセトン中でジメチルジオキシラン、酢酸/メタノール中でモノペルフタル酸、適切な溶媒、例えば水、アセトン、もしくはジクロロメタン中でOXONE（商標、ペルオキシモノ硫酸カリウム）、及び酢酸中で過ホウ酸ナトリウムの使用が含まれる。

R³ が式 (IX) の基であるときは、反応に続いて、常法を用いた式 (I) のアトロプ異性体の分離を行う。

式 (XI) の化合物は方法 (1) に記載の条件を用いて、式 (VII) の化合物の酸性若しくは塩基性条件下の加水分解により合成されることも可能である。

- 3) 式 (I) の化合物は対応するシリカ複合体から、複合体の溶液を、適切な溶媒、例えばメタノール中、適切な酸、例えば無機酸（例えば塩酸）若しくは酢酸で処理することにより合成できる。この酸処理はシリカ複合体を分解し式 (I) の化合物を遊離する。

式 (I) の化合物を合成している間は、その化合物をシリカで処理するべきではない（例えばクロマトグラフィー中）、そうしないと、その化合物は化学量論的な量のシリカと結合し別な化合物、すなわち、目的の化合物のシリカ複合体を形成してしまう。

従って、式 (I) の化合物は好ましくは逆相ゲルクロマトグラフィーにより

精製される。

上記反応及び前述の方法で用いられた新規出発物質の合成はすべて、常法であり、その実施若しくは合成における適切な試薬と反応条件は、目的の化合物の単

離と同様に、先例の文献、及び本明細書の実施例と合成を参照することにより、当業者にとって十分に知ることができるであろう。

薬学的に許容される、式(I)の化合物の酸付加塩若しくは塩基性塩は、適宜、式(I)の化合物の溶液と望ましい酸若しくは塩基の溶液とを混合することにより、容易に合成する事が可能である。塩は溶液から沈殿させ濾過により集めるか、若しくは溶媒の留去により回収することが可能である。

NMDA受容体のグリシン部位に対する式(I)の化合物の結合親和性は、Brit. J. Pharm. 104, 74 (1991)に記載されているように、ラットの脳膜から選択的にグリシン部位の放射性リガンドを置換する能力を試験することで測定することが可能である。この方法の変形型としては、完全に洗浄した膜蛋白質を、トリス酢酸緩衝液(pH 7.4)を用いて、 $[^3\text{H}]$ -L-689,560 (Mol. Pharmacol., 41, 923 (1992))とともに90分温置する。ある濃度範囲の試験化合物を用いて、放射性リガンドの置換によりIC₅₀ (50%阻害濃度)値を導き出す。

機能的な試験管内のグリシン拮抗は、J. Med. Chem., 33, 789 (1990)及びBrit. J. Pharm., 84, 381 (1985)に記載の方法と類似の方法で、NMDAによって引き起こされるラットの皮質切片における脱分極を阻害するこの化合物の能力により示される。この手法の変形型として、標準濃度のNMDAに対する反応を、ある濃度範囲の試験化合物の存在下で測定し、得られた結果をEC₅₀ (50%効果濃度)を導き出すのに使用する。

本発明における化合物のAMPA受容体に対する結合親和性は、ラット脳膜から放射性リガンド $[^3\text{H}]$ -AMPAを置換する能力を試験することで測定することが可能である。膜のホモジェネートを、試験化合物の様々な濃度での存在下及び非存在下、4℃で45分間、放射性リガンド(10 nM)とともに温置する。遊離及び結合放射性標識は迅速な濾過により分離され、放射能は液体シンチ

レーションカウンターにより計測される。

式(I)の化合物は治療されるべき患者に単独で投与することが可能であるが、一般的には、目的の投与経路及び標準的な薬剤の慣例に従って選択された、薬

学的に許容される希釈剤若しくは担体との混合物の形で投与される。例えば、それらは、澱粉若しくはラクトースのような賦形剤を含む錠剤の形、単独若しくは賦形剤との混合物のカプセル若しくは卵型(ovules)、或いは香料若しくは着色料を含むエリキシル、溶液、若しくは懸濁液の形で、舌下を含む経口投与することが可能である。それらは例えば静脈、筋肉若しくは皮下に非経口で注射することが可能である。非経口投与には、他の物質、例えば溶液を血液と等浸透圧にするのに十分な塩若しくはグルコース、を含むことも可能な、滅菌した水溶液の形態で使用されるのが最も良い。

本化合物は胃腸系で吸収される可能性もあるので徐放性の形態での投与もまた可能である。

一般に治療上効果的な式(I)の化合物の一日あたりの経口投与量は、治療される患者の体重あたり0.1ないし100mg/kg、好ましくは1ないし20mg/kgの範囲であると思われ、静脈若しくは皮下の一日あたりの投与量は治療される患者の体重あたり0.01ないし20mg/kg、好ましくは0.1ないし20mg/kgの範囲であろう。式(I)の化合物はまた、0.01ないし10mg/kg/hrの範囲付近の投与量で静脈点滴で投与しても良い。

化合物の錠剤若しくはカプセルは、適宜、一度に単一若しくは2個以上投与しても良い。

医者は実際の個々の患者に最も適した投与量を決定するであろうし、それは各患者の年齢、体重、及び反応により変わるであろう。上記投与量は平均的なケースの例である。もちろんより高い若しくは低い投与量が効果があるような個々の例があり得るし、そのような例は本発明の範囲内である。

代替りの方法として、式(I)の化合物は吸入或いは座薬若しくは膣座薬の形で投与することが可能であるし、局所的にはローション、溶液、クリーム、軟膏若しくは散布剤の形で使用することも可能である。経皮投与の代替りの方法には皮膚貼付剤が使用される。例えば、それらを、ポリエチレングリコール若しく

は液状パラフィンの水性乳剤から成るクリームに組み込むことも可能である。それらはまた、白蠟若しくは白軟パラフィンベースで必要なら安定剤及び保存料を

加えた軟膏に、1ないし10重量%の濃度で、組み込むことも可能である。

認識すべきことは、治療という表現が、病気の慢性症状の緩和と同様に予防を含んでいることである。

このように本発明はさらに以下のことを提供する：

i) 薬学的に許容される希釈剤若しくは担体を伴う、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物、からなる薬剤組成物；

ii) 薬剤としての使用のための、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、若しくは組成物；

iii) NMDA受容体において拮抗薬効果を生ずることによって病気を治療することを目的とした薬剤の製造のための、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、若しくは組成物の使用；

iv) 病気が急性神経変性若しくは慢性神経疾患である場合の、(iii)における使用；

v) 式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、若しくは組成物を有効量使用して上記哺乳動物を処置することを含む、NMDA受容体において拮抗薬効果を生ずることによって病気を治療するための哺乳動物の治療方法。

vi) 病気が急性神経変性若しくは慢性神経疾患である場合の、(v)における方法；

vii) Rが式(III)若しくは(IV)の基である式(II)の化合物；
及び

viii) R³が式(X)の基である式(VII)の化合物。

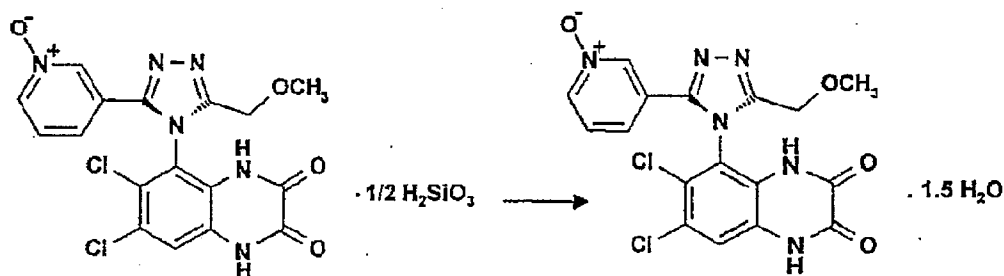
以下の実施例は式(I)の化合物及びその組成物の合成の説明である。

融点はBuchi装置を用いて、ガラス毛细管中で決定し、未補正である。低分解能質量分光(LRMS)データはFisons Trio 1000 Mass Spectrometer (担体として水性メタノールに溶かした酢酸アンモニウムを使用するサーモスプレー法、若しくは、担体として体積比97.5 : 2.5のメタノール：酢酸及び窒素ガスを用いた大気圧化学イオン化(APC

I) 法) を用いて記録された。NMRデータはVarian Unity 300若しくはVarian Inova 400NMR装置(それぞれ300及び400MHz)で記録され、同定された構造と一致した。プロトンNMRシフトはテトラメチルシランを基準に低磁場側にparts per million単位で値をつけている。化合物の純度は、分析TLCとプロトンNMRを用いて注意深く評価され、後者の技術は溶媒とサンプル中に存在する溶媒の量を計算するのに使用された。元素分析のデータ中に使用される“残渣”という語は、燃焼の後に残っている残余物質、すなわち不燃性物質を示す。

実施例1

(一) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン水和物



濃塩酸(1ml)を(一)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン、シリカ複合体(参照例1参照)(2.3g、4.64mmol)のメタノール溶液(40ml)に攪拌しながら加え、混合物を2時間攪拌した。固体沈殿を濾取し、表題化合物を白色固体(1.4g、65%)で得た。融点264-265℃。

実測値: C, 44.34; H, 3.21; N, 18.14; 残渣, 0.00.
 $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4 \cdot 1.5H_2O$ に対する要求値: C, 44.17; H, 3.21; N, 18.18; 残渣, 0.00%。

¹H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO); δ = 3.12 (3H, s),

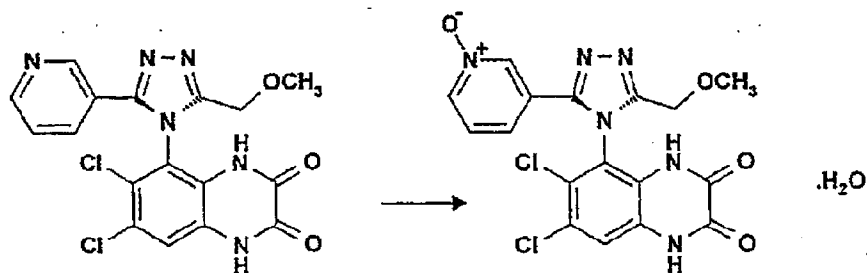
4. 36 (2H, m), 7. 18 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7. 36 (1H, dd, $J_1=J_2=9.5\text{ Hz}$), 7. 42 (1H, s), 8. 24 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 8. 30 (1H, s), 12. 22 (1H, s), 12. 24 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) : 435 (MH^+)。

$[\alpha]_D^{25} -235^\circ$ ($c=0.1$, 水)。

実施例 2

(一) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン水和物



3-クロロペルオキシ安息香酸 (3-クロロ安息香酸を不純物として含む50-55%w/w水溶液、16.1g、47mmol) のメタノール溶液 (200ml) を、(一) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (製造例1参照) (13.8g、31mmol) のメタノール溶液 (400ml) に室温で加えた。反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を逆相ゲル (MCI Gel CHP20P [商標], 75-100 μ) に前もって吸収させ、逆相ゲル (MCI Gel CHP20P [商標], 75-100 μ) クロマトグラフィーで、溶出液として水:メタノール (体積比で3:1から2:1に変化) を用いた濃度勾配溶出により精製し、適当な画分を合わせて濃縮すると、淡黄色の固体が得られ、メタノールから再結晶して表題の化合物 (7.6g、54%) を無色の固体として得た。融点265-2

67°C。

実測値：C, 45.01; H, 3.08; N, 18.65. C₁₇H₁₂Cl₂N₆O₄. H₂Oに対する要求値：C, 45.05; H, 3.11; N, 18.54%

¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO) : 実施例1の化合物で得られたのと同じスペクトル。

m/z (サーモスプレー) : 435 (MH⁺)。

[α]_D²⁵ -22.4° (c=0.1, 水)。

実施例3

(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン

(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (製造例1参照) (412.2g, 0.98mol) 及びOXONE (商標) (1.44kg, 2.3mol) を水 (4.13L) にスラリー化し、混合物を室温で60時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (2.2L) を加え、スラリーを1時間攪拌した後減圧濾過した。濾過ケーキを、室温で、体積比1:1のイソプロピルアルコール:ジクロロメタン (111L) に4時間スラリー化し、固体を濾別した。濾液を減圧留去し、表題の化合物を無色固体として得た (366g)。

実施例4

(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン、ナトリウム塩、水和物

水酸化ナトリウム (1molar水溶液9.72ml, 9.72mmol) を、(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3

(1H, 4H) -キノキサリンジオン水和物 (実施例2参照) (4.406g、9.72mmol) の水懸濁液 (60ml) に攪拌しながら加え、混合物を5分間攪拌した。得られた溶液を濾過し、濾液を凍結乾燥し表題の化合物 (4.5g、98%) を淡黄色の固体として得た。融点303℃ (分解)。

実測値: C, 41.40; H, 3.05; N, 16.99. $C_{17}H_{11}Cl_2N$

$\cdot NaO_4 \cdot 2H_2O$ に対する要求値: C, 41.40; H, 3.07; N, 17.04%。

^1H-NMR (400MHz、 d_6 -DMSO): $\delta = 3.08$ (3H, s), 4.24 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J_1 = J_2 = 9.5Hz$), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, m), 11.66 (1H, s)。

$[\alpha]_D^{25} -277^\circ$ ($c=0.1$, 水)。

実施例5

(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン、ナトリウム塩、水和物の静脈用製剤

静脈注射により20mg/ml投与量の活性成分を投与するために適した製剤は、(-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン、ナトリウム塩、 $2H_2O$ (実施例4参照) (単位投与量あたり22.7mg)、塩化ナトリウム (単位投与量あたり9.0mg) 及び注射用水 (1.0mlに) を用いて調製された。

製剤を調製するために、塩化ナトリウムを混合に適した容器で全容量の75%の水に溶解する。次に (-) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン、ナトリウム塩、 $2H_2O$ を加え混合して溶かす。溶液を水で規定量にし、清浄用0.2micronフィルターで濾過する。濾液を、最後の清浄フィルターを用いて、無菌状態で、

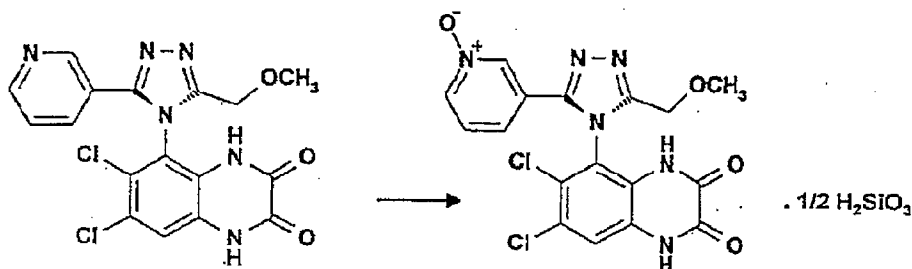
滅菌した10mlガラスアンプルに詰め、アンプルを封じる。

以下の参照例1の第(i)部は国際特許公開出願番号WO97/32873の実施例114の化合物の追試合成である。第(ii)部では、得られた生成物

は水性アセトンから再結晶した。

参照例1

(一) - 6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン、シリカ複合体



(i) 3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.85 g、4.93 mmol) のアセトン溶液 (20 ml) を、一息に (一) - 6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン (製造例1参照) (1.0 g、2.24 mmol) のアセトン懸濁液 (40 ml) に加え、すべての固体を溶解させる。反応は40分間室温で攪拌すると白い固体が析出し始める。反応混合物を室温で3日攪拌する。白い固体を濾取し (この固体は90% w/w以下のN-オキサイド生成物を含んでいた)¹、溶出液としてジクロロメタン：メタノール：氷酢酸 (体積比90：10：1) を用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに供し、適当な画分を集めて濃縮すると、表題の化合物が白色固体 (0.16 g) として得られた。融点 > 310℃。

¹ ¹H-NMR (300 MHz、d₆-DMSO) : δ = 1.90 (s、酢酸、0.3当量), 3.10 (3H, s), 4.32 (2H, m), 7.22 (1

H, m), 7.40 (2H, m), 8.10 (1H, m), 8.22 (1H, m)。

m/z (サーモスプレー) : 435。

$[\alpha]_D^{25} - 235^\circ$ (c=0.1, エタノール)。^{*}

(^{*} 国際特許公開出願番号WO97/32873の実施例114において

$[\alpha]_D^{25}$ を記載する際、誤記があったことに注意を払う必要がある。記載の

“c=1.0”値は誤りで、これは“c=0.1”と読むべきである。)

(ii) この固体を水性アセトンから再結晶すると表題の化合物が白色固体として得られた。融点 $>310^\circ\text{C}$ 。

実測値: C, 41.2; H, 3.1; N, 17.0; 残渣, 8.25. C_{17}

$\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{SiO}_3 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ に対する要求値: C, 4

1.18; H, 3.13; N, 16.95; 残渣, 7.87%。

¹H-NMR (300MHz, d_6 -DMSO) : $\delta = 3.05$ (3H, s),

4.37 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.32 (

1H, s), 7.32 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.18 (1H

, d, $J=9.5\text{Hz}$)。

$[\alpha]_D^{25} - 199^\circ$ (c=0.1, メタノール)。

脚注

1. 参照例1 (i) の方法は正確に追試され、沈殿した白色固体は濾過により集められた (0.507g)。

これは15cm x 内径0.46cm、Magellen (商標) C18カラムと、溶媒A (アセトニトリル) と溶媒B (リン酸を用いてpH3.

7に調整した8.3mMリン酸緩衝液) を以下の組み合わせ:

時間 (分)	% (体積) A	% (体積) B	持続時間 (分)
	2	98	(開始)
0	98	2	30
35	2	98	1
45			(終了)

で使用した、濃度勾配溶出を用い、流速1ml/min、室温で高圧液体

クロマトグラフィー (HPLC) で分析すると、57.7%w/wで(-)

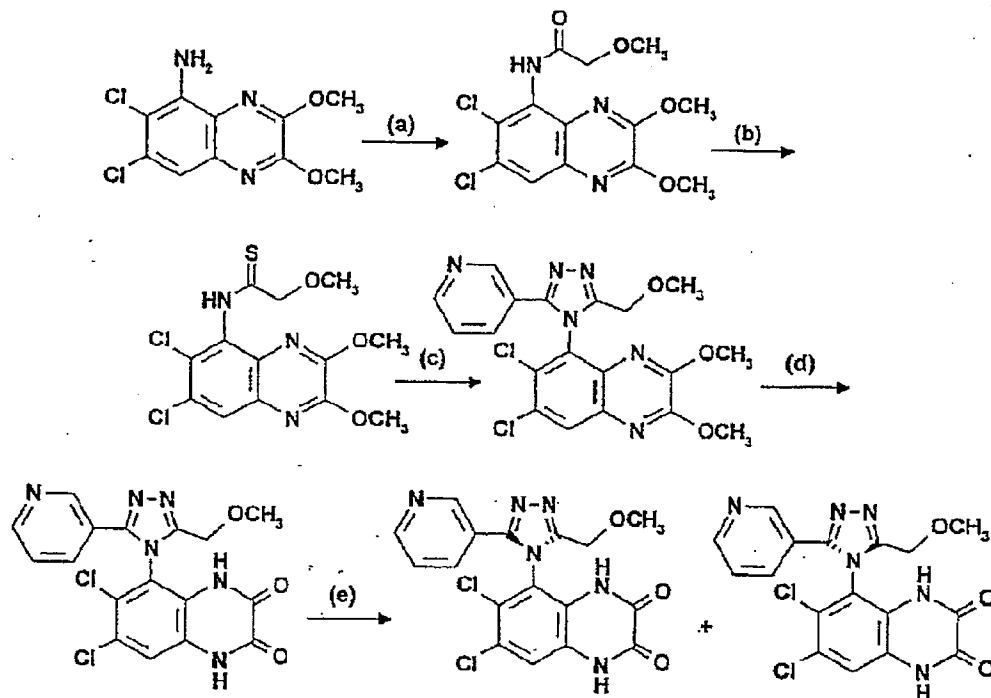
-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドヒリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンを含んでいることが明らかになった。

溶出混合物の成分は波長220nmで検知され、実施例4及び製造例1の化合物、及び3-クロロペルオキシ安息香酸のサンプルが比較標準として使用された。

以下の製造例においては、前述の実施例及び参照例で使用されたある種の間体の製造について記載されている。

製造例1

(±)-, (-)-, 及び(+)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン



(a) メトキシアセチルクロライド (27.3ml、32.4g、0.30m

o 1) を、5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (製造例2) (73.8 g、0.27 mol) 及びピリジン (26.4 ml、25.8 g、0.33 mol) のジクロロメタン (1.2 liter) 混合溶液に室温、窒素雰囲気下で攪拌しながら加えた。室温で18時間攪拌した後、混合物は2M塩酸水溶液、続いて食塩水で

洗い、その後乾燥 (MgSO_4) し、減圧下濃縮した。残渣をメタノール中で粉碎し、濾過すると6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミドキノキサリン (82.0 g、88%) をオフホワイトの固体として得た。融点 $171-173^\circ\text{C}$ 。

実測値: C, 44.97; H, 3.75; N, 12.03. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ に対する要求値: C, 45.11; H, 3.79; N, 12.14%。

- (b) 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (Lawesson 試薬) (19.5 g、48.2 mmol) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミドキノキサリン (27 g、78 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (480 ml) に加え、混合物を室温で18時間攪拌し、減圧留去した。残渣はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで、溶出液にヘキサン:ジクロロメタン (体積比で1:1から1:4まで変化させた) を用いた濃度勾配溶出を用いて精製し、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミドキノキサリン (29.1 g、>100%) を少量の不純物を含む白色固体として得た。融点 $198-200^\circ\text{C}$ 。

実測値: C, 43.06; H, 3.65; N, 11.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ に対する要求値: C, 43.11; H, 3.62; N, 11.60%。

- (c) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミドキノキサリン (25.3 g、69.9 mmol)、ニコチン酸ヒドラジ

ド、(19.3 g、140.8 mmol)、酸化水銀(II) (15.1 g、69.7 mmol) 及び1,4-ジオキサン(600 ml)の混合物を18時間加熱環流した。冷却後、混合物をARBOCEL(商標)濾過補助器具を通して濾過し、残渣をジクロロメタンを用いて洗った。

濾液は減圧濃縮し、得られた淡茶色の固体は、酢酸エチルと2M塩酸水溶液の間で分液した。2層を分離し、水層はジクロロメタン(2 x 500 ml, 4 x 100 ml)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出液を乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/メタノールで結晶化し、(±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(11.6 g、37%)を淡黄色の固体として得た。融点189-191℃。

実測値: C, 50.10; H, 3.57; N, 18.53. C₁₉H₁₆Cl₂N₆O₃・0.5H₂Oに対する要求値: C, 50.01; H, 3.76; N, 18.42%。

- (d) (±)-6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(3.0 g、6.7 mmol)、2M塩酸水溶液(10 ml)、及び1,4-ジオキサン(50 ml)の混合物を9時間加熱環流、冷却、及び減圧濃縮した。残渣を1M水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、濃塩酸でpH4.5まで酸性にし、濁白色の沈殿を得た。これを濾取し、水で洗い、(±)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン(2.0 g、68%)をオフホワイトの固体として得た。融点230-232℃。

実測値: C, 46.23; H, 2.93; N, 19.00. C₁₇H₁₂Cl₂N₆O₃・1.25H₂Oに対する要求値: C, 46.22; H, 3.31; N, 19.02%。

- (e) (i) まず (一) -N-メチルエフェドリン (0.88 g、4.9 mmol)、続いてメタノール (66 ml) を (±) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-

-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (1.9 g、4.3 mmol) の酢酸エチル懸濁液 (400 ml) に室温で攪拌しながら加えた。混合物を沸点まで加熱した。混合物を濾過し、濾液を体積の3/4まで濃縮し、室温まで冷却した。得られた固体を濾過により集め、酢酸エチルで洗浄した。固体を酢酸エチル/メタノールから結晶化し、キノキサリンジオン出発物質の単一のジアステレオマーを (一) -N-メチルエフェドリン塩として得た (1.28 g、43%)。融点 162-164°C。

実測値: C, 55.74; H, 5.38; N, 14.38. $C_{28}H_{29}Cl_2N_7O_4 \cdot CH_3CO_2C_2H_5$ に対する要求値: C, 55.98; H, 5.43; N, 14.28%。

$[\alpha]_D^{25} -135^\circ$ (c=0.1, エタノール)。

- (i i) (e) (i) 部で得られた (一) -N-メチルエフェドリン塩 (1.2 g、1.7 mmol) の水懸濁液 (13 ml) を室温で濃塩酸を用いて pH 5 まで酸性にし、その懸濁液を1時間攪拌した。得られた固体を濾過により集め、水で洗浄し、水/エタノールから結晶化し、(一) -6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (0.48 g、62%) を白色固体として得た。

融点 220-222°C。

実測値: C, 45.49; H, 3.21; N, 18.72. $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.5H_2O$ に対する要求値: C, 45.76; H, 3.39; N, 18.83%。

$[\alpha]_D^{25} -214^\circ$ (c=0.1, エタノール)。

- (i i i) (e) (i) 部の濾液を合わせ、乾燥するまで濃縮し、残渣を水 (

20 ml) に溶かし、濃塩酸で pH 3 まで酸性にし、得られた固体を濾過により集め、水で洗い、乾燥した。まず (+) -N-メチルエフェドリン (0.37 g、2.06 mmol)、次にメタノール (28 ml) を、この固体 (0.80 g、1.87 mmol) の酢酸エチル懸濁液 (17

0 ml) に室温で攪拌しながら加え、混合物を沸点まで加熱した。混合物を濾過し、濾液を体積の 3/4 まで濃縮し、室温まで冷却した。得られた固体を濾過により集め、酢酸エチルで洗浄した。固体を酢酸エチル/メタノールから結晶化し、キノキサリンジオン出発物質の単一のジアステレオマーを (+) -N-メチルエフェドリン塩として白色固体で得た (0.93 g、32%)。融点 165-167°C。

実測値: C, 55.88; H, 5.40; N, 14.31. $C_{28}H_{29}Cl_2N_7O_4 \cdot 0.8 CH_3CO_2C_2H_5$ に対する要求値: C, 56.01; H, 5.33; N, 14.66%。

$[\alpha]^{25}_D + 127^\circ$ (c=0.1, エタノール)。

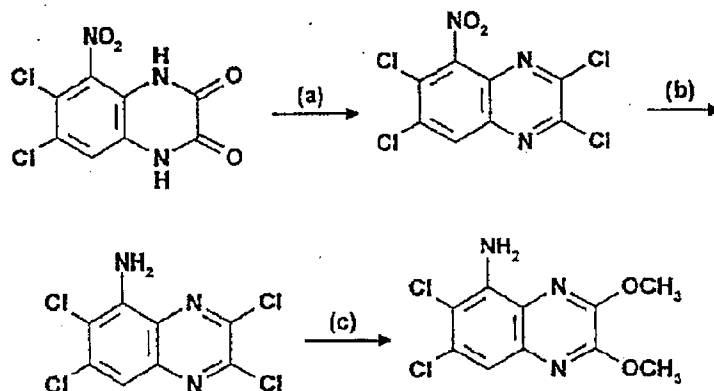
(iv) (e) (iii) 部で得られた (+) -N-メチルエフェドリン塩 (0.90 g、1.35 mmol) の水懸濁液 (10 ml) を室温で濃塩酸を用いて pH 5 まで酸性にし、その懸濁液を 1 時間攪拌した。固体を濾過により集め、水で洗浄し、(+)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン (0.41 g、69%) を白色固体として得た。融点 222-224°C。

実測値: C, 46.44; H, 3.18; N, 19.01. $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.25 H_2O$ に対する要求値: C, 46.22; H, 3.31; N, 19.02%。

$[\alpha]^{25}_D + 212^\circ$ (c=0.1, エタノール)。

製造例 2

5-アミノ-6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン



- (a) 6, 7-ジクロロ-5-ニトロ-2, 3 (1, 4H) -キノキサリンジ
オン (WO-A-94/00124 の実施例 1、84 g、0.34 mol)、
塩化チオニル (840 ml)、及びジメチルホルムアミド (0.5 ml)
の混合物を 3 時間過熱環流、冷却、減圧濃縮した。酢酸エチル (300 ml)
を加え、減圧下で留去し、続けてこの手順を石油エーテル (沸点 100-120°C)
で繰り返した。固体残渣を石油エーテル (沸点 100-120°C) から再結晶し、2, 3, 6, 7-テトラクロロ-5-ニトロ
キノキサリン (78 g、73%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 8.6$ (1H, s)。

- (b) 塩化スズ (II) 2水和物 (346.3 g、1.54 mol) を、2, 3, 6, 7-テトラクロロ-5-ニトロキノキサリン (96.2 g、0.31 mol) の酢酸エチル溶液 (1.8 litres) に加えた。混合液
を 4 時間加熱環流、冷却し、過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注意
深く注いだ。混合液を CELITE (商標) フィルター補助器具を通して
濾過し、酢酸エチルでよく洗浄した。濾過ケーキは、さらに酢酸エチルで
浸軟し、固体物質を濾別した。合わせた酢酸エチル層を乾燥 (MgSO_4)
し、減圧下で濃縮すると、5-アミノ-2, 3, 6, 7-テトラクロロ
キノキサリン (73.4 g、84%) が黄色の固体で得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 5.45$ (2H, br, s)、7.47 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) : 385 (MH^+)。

(これに代わる合成法として、この還元段階を水性酢酸中、鉄粉を用いて行った)。

(c) ナトリウムメトキシド溶液 (25%w/w メタノール溶液、274m

l、1.28mol) を5-アミノ-2,3,6,7-テトラクロロキノキサリン (72.4g、0.256mol) の乾燥メタノール懸濁液 (1liter) に加え、得られた混合液を30分間加熱環流した。混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を水と酢酸エチル (計8liters) で分液した。有機抽出液を乾燥 (MgSO_4) し、減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノール中で粉碎した後、ジクロロメタン (2liters) に溶かし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し表題の化合物を黄色の固体として得た (55.0g、79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) : $\delta=4.13$ (3H, s)、4.14 (3H, s) 5.07 (2H, br, s)、7.26 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) : 274 (MH^+)。

(これに代わる合成法として、メタノールの共溶媒としてトルエンを用いた)。

溶解性データ

実施例1及び2及び参照例1の化合物の、室温における水及びメタノールへの溶解性を試験した。

結果を以下の表に示す。

例番号	pH7.3における水への溶解度 (mg/ml)	メタノールへの溶解度 (mg/ml)
実施例1及び2	>20mg/ml	<1mg/ml
参照例1	<1mg/ml	約15mg/ml

親油性データ

実施例2及び参照例1の化合物の親油性をオクタノール/水分液法により試験した。

例番号	$\log D$
実施例 2	-1.7
参照例 1	-0.6

薬理学的データ

実施例 2 及び参照例 1 の化合物の、NMDA 受容体のグリシン部位に対する結合親和性及び機能的な試験管内グリシン拮抗作用を 9 ページに記載の方法で測定した。

結果は以下の通りである：

結合親和性	
実施例 2	$IC_{50} = 2.4 \text{ nm}$
参照例 1	$IC_{50} = 3.8 \text{ nm}$

機能的な試験管内グリシン拮抗作用	
実施例 2	$IC_{50} = 140 \text{ nm}$
参照例 1	$IC_{50} = 190 \text{ nm}$

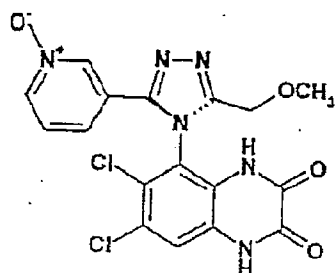
【手続補正書】

【提出日】平成11年8月24日(1999. 8. 24)

【補正内容】

請求の範囲を次の通り補正する。

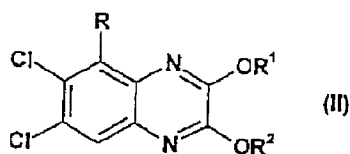
『1. 式(I) :



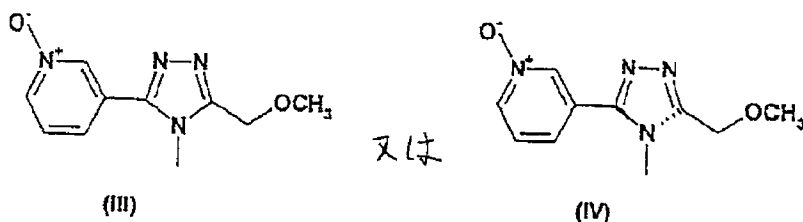
(I)

で表される、実質的に純粋な化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

2. 少なくとも90%w/w純度の請求項1に記載の化合物。
3. 少なくとも95%w/w純度の請求項2に記載の化合物。
4. 少なくとも98%w/w純度の請求項3に記載の化合物。
5. 薬学的に許容される塩がナトリウム塩である、請求項1ないし4のいずれかに記載の化合物。
6. 請求項1ないし5のいずれかに記載の、式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される希釈剤若しくは担体からなる、薬剤組成物。
7. NMDA受容体において拮抗作用を引き起こすことにより病気を治療するための、請求項6に記載の組成物。
8. 病気が急性神経変性性疾患若しくは慢性神経疾患である、請求項7に記載の組成物。
9. 式(II) :



(式中、Rは式 (I I I) 若しくは (I V) :

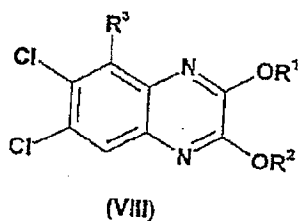


で表される基であり、 R^1 及び R^2 は、単独または一緒になって、酸性若しくは塩基性条件下で加水分解的に切断されて対応するキノキサリンジオンを提供する基若しくは複数の基を表す)

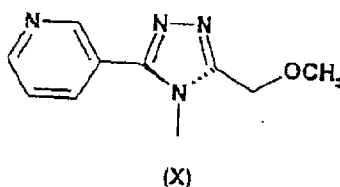
で表される化合物。

10. R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に C_1-C_4 アルキル（好ましくはメチル若しくはエチル）及び、場合により C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ、ニトロ、及びトリフルオロメチルからそれぞれ独立に選ばれた1ないし3個の置換基で環置換されていてもよいベンジルから選択されるか、或いは、一緒になって C_1-C_6 アルキレン、CH（フェニル）、CH（4-メトキシフェニル）若しくはCH（3, 4-ジメトキシフェニル）を表す、請求項9に記載の式 (I I) の化合物。

11. 式 (V I I I) :

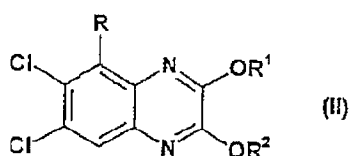


(式中、 R^3 は式 (X) :

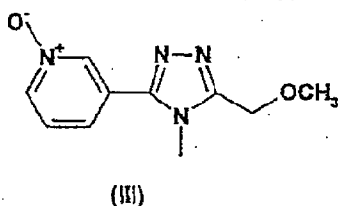


の基であり、R¹及びR²は請求項9または10で定義されたとおりである)
で表される化合物。

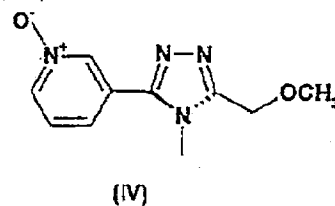
12. 式 (II) :



(式中、Rは式 (III) 若しくは (IV) ;



又は



で表される基であり、R¹及びR²は、単独若しくは一緒になって、酸性若しくは塩基性条件下で加水分解的に切断されて対応するキノキサリンジオンを提供する基若しくは複数の基を表す)

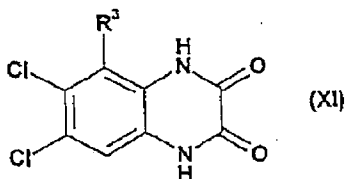
で表される化合物の酸性若しくは塩基性条件下の加水分解工程を含み、上記工程に続いて

(i) Rが式 (III) の基である式 (II) の化合物が使用される場合は、式 (I) のアトロプ異性体の分離を行い；及び／または

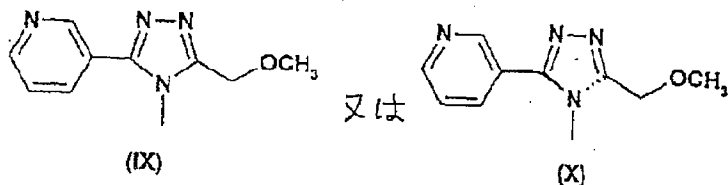
(ii)、場合により、式 (I) の化合物を薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物に変換する；

工程を含む、請求項1に記載の式 (I) の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の製造方法。

13. 式 (XI) :



(式中、R³は式 (IX) 若しくは (X) :



で表される基である)

で表される化合物のN-酸化とそれに続く、シリカのない条件での反応後処理を含み、上記工程に続いて

(i) Rが式 (IX) の基である式 (XI) の化合物が使用される場合は、式 (I) のアトロプ異性体の分離を行い；及び／または

(ii)、場合により、式 (I) の化合物を薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物に変換する；

工程を含む請求項1に記載の式 (I) の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の製造方法。

14. N-酸化が反応不活性溶媒中でOXONE (商標) を用いて行われる請求項13記載の方法。

15. 反応不活性溶媒が水である請求項14記載の方法。

16. 式 (I) の化合物のシリカ複合体の酸性処理工程を行い、場合により上記工程に続いて式 (I) の化合物を薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物へ変換する工程を行う、請求項1に記載の式 (I) の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の製造方法。』

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/EP 98/01275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/14 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 556 393 A (YAMANOUCHI) 25 August 1993 see page 13 - page 20	1,5,7,8, 12-16
P, A	WO 97 32873 A (PFIZER) 12 September 1997 see page 81; claims	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 1998

Date of mailing of the international search report

16/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3045

Authorized officer

François, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: International Application No
PCT/EP 98/01275

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 556393	A	25-08-1993	AU 656154 B	27-01-1995
			AU 8766691 A	26-05-1992
			HU 64324 A	28-12-1993
			HU 9500644 A	28-11-1995
			WO 9207847 A	14-05-1992
			JP 2550456 B	06-11-1996
			RU 2095352 C	10-11-1997
			US 5283244 A	01-02-1994
WO 9732873	A	12-09-1997	AU 2023197 A	22-09-1997

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU

(72) 発明者 ゴティエ, エリザベス・コレット・ルイー
ズ

イギリス国 ケント シーティー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ
サーチ

(72) 発明者 ウェイト, デーヴィッド・チャールズ
イギリス国 ケント シーティー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ
サーチ

(72) 発明者 クルック, ロバート・ジェームズ
イギリス国 ケント シーティー13・9エ
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ
サーチ